

(4)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-173754

(43)Date of publication of application : 26.10.1982

(51)Int.Cl.

G01N 33/48
A61B 10/00
G01N 21/47
G01N 24/08

(21)Application number : 56-059285

(71)Applicant : MOCHIDA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 21.04.1981

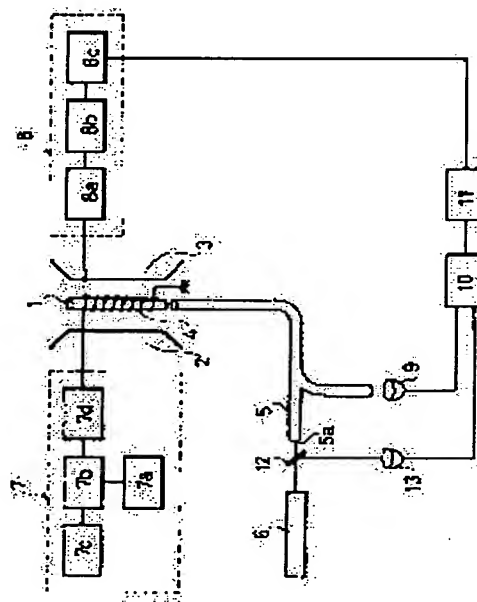
(72)Inventor : TAKEUCHI KAZUMASA

(54) MAGNETIC BLOOD DIAGNOZING DEVICE

(57)Abstract:

PURPOSE: To enable clear diagnosing of the existance of a malignant tumor, by a method wherein two data of a change in laser light reflection rate and nuclear magnetic relaxation (NMR) time are found as a magnetic property of blood.

CONSTITUTION: Pulse wave from a pulse generator 7 is applied to a transmitting coil 4, and simultaneously, an induced current, detected by a receiving coil 4, is amplified by an amplifier 8a in a signal processing system 8, and NMR times T1 and T2 are found by a phase detector 8b and a computer 8c to send them to a recorder 11. Meanwhile, Ar laser light, oscillated from a laser oscillator 6, enters a fiber 5 through a half mirror 12. Incident light is reflected by a sample (blood) surface in a sample tube 1, it is received by a reciver 9 through the fiber 5, and is computed by a computing circuit 10. The use of the two data permits the easy indentification of blood of a malignant tumor patient.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-173754

⑪ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和57年(1982)10月26日

G 01 N 33/48

6422-2G

A 61 B 10/00

7058-4C

G 01 N 21/47

7458-2G

24/08

7621-2G

発明の数 1

審査請求 有

(全 4 頁)

⑭ 磁気的血液診断装置

柏江市東野川 3-15-4-811

⑯ 特 願 昭56-59285

⑰ 出 願 人 持田製薬株式会社

⑱ 出 願 昭56(1981)4月21日

東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地

⑲ 発 明 者 竹内一政

⑳ 代 理 人 弁理士 甲斐正憲

明 細 書

1. 発明の名称 磁気的血液診断装置

2. 特許請求の範囲

採取した血液試料を収容する透明で平底の試料管と、該管を両側から挟むようにして対向し試料に直角に静磁場を印加する電磁石と、該静磁場に対し直角方向にパルス磁場を発生して試料に印加する送信コイルと、静磁場と直角方向の磁化を検出する受信コイルと、前記試料管の平底に Ar レーザ光を照射し、また、該平底の Ar レーザ光の反射光を受光器に出射する光学ファイバと、さらに、前記受信コイルで検出される磁化からスピングリ子緩和時間 T_1 及びスピン・スピン緩和時間 T_2 とを算出する信号処理系と、前記 Ar レーザ光の磁界印加時及び同無印加時の夫々の反射率から反射率変化を計算する演算系と、これらの処理及び演算結果を記録する記録計とを設けて、前記緩和時間 T_1 、 T_2 及び反射率変化の相関に基づき検体における悪性腫瘍の有無を診断しうることを特徴とする磁気的血液診断装置。

(1)

3. 発明の詳細な説明

本発明は、患者から採取された血液から悪性腫瘍の有無を診断しうる要素となる核磁気共鳴 (NMR) 現象に基づく緩和時間及び磁界の印加の有無に基因する反射率の変化の状態を同時に測定するための磁気的血液診断装置に関する。

近時、悪性腫瘍患者の血液やリンパ液、組織液が正常の場合と比較して磁気的異常をしめすということがわかって来た。しかして、その異常な現象とは、人体に磁場を印加した場合には印加しない場合とである波長の光、例えば Ar レーザ光の反射率が変化すること及び NMR イメージングに別異の反応を示すことがその主要なるものである。

しかし、NMR 測定を行うにあたり構成主要元素における知見を得るため直接人体を必要な強度の磁場に曝露するならば、その強さは何キロガウスともなり人体は到底耐えられない。即ち人体に安全なのはせいぜい 5 キロガウス以下とされているからである。従って、人体を構成するプロトンに関する NMR に限られ、その他の元素例えば ^{13}C 、

(2)

^{15}N , ^{31}P 等のNMRでは更に強い磁場を必要とするため直接測定は殆んど不可能であった。

本発明は、人体を直接検体とすることなく、採取された血液による体外におけるNMRの測定に基づき、さらに磁場印加又は無印加に基因する血液の反射率変化の要件を加味した新しい診断技術を実施する装置を提供することをその目的とするものである。

一般に、原子番号及び原子量のいずれかが偶数でない原子核は、核磁気モーメントを有する。かかる原子核のうち、生体の主なる構成要素としてプロトン(陽子, ^1H), ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{23}Na , ^{31}P 等がある。

しかして、これらの原子核に対し静磁場を印加すると、磁場の方向を軸としてそのまわりにコマの如く首振り運動を始める。このように、自転をしながら、なおかつ、ある軸のまわりに首振り運動をする現象をラーモアの才差運動と称している。

この場合、才差運動の周波数は静磁場の強さが一定であれば、原子核の種類によって決まるもの

(3)

法とがある。本発明装置においては、特に、パルス波NMR法を適用すべく製作されたものである。

次に、このパルス波NMR法について説明する。ラーモアの才差角周波数 ω_0 の近傍の高周波磁場をパルスの印加することにより磁気モーメントの磁化の向きを変えることができる。はじめ磁化は静磁場 H_0 の方向を向いているがこれを反転させるような高周波パルスを 180° パルスといい、また、 90° 倒すようなパルスを 90° パルスという。

倒された磁化は、そのままにしておけば元の状態に復帰するが、このとき磁場と直角方向に受信コイルを設置しておくと、該コイルに電流が誘起される。これが核磁気共鳴の信号で自由誘導減衰信号(FID)と呼ばれるものである。FIDの減衰の時定数はスピン・スピン緩和時間 T_2 と呼ばれる。これはスピン・スピン間で熱的相互作用によりある熱平衡値になるまでの時間である。(実際に観測される信号の減衰の時定数は磁場の不均一性等の原因で真のスピン・スピン緩和時間より短い。)次に、例えば、 180° パルスを印加して、

(3)

である。

ところで、このように静磁場に対し直角に高周波磁場をかけて、その周波数を少しずつ変えて行くと、該周波数が前述のラーモアの才差運動の周波数と一致したとき、スピン系は該高周波磁場のエネルギーを吸収して、共鳴現象を引き起す。この現象を核磁気共鳴といい、静磁場の強度 H_0 、高周波磁場の角周波数 ω_0 (ただし、 $\omega_0 = 2\pi\nu$ 、 ν は高周波磁場の周波数)、磁気モーメント μ 、核磁気回転比(核の種類により固有な定数) γ 、スピン量子数 I 、プランクの定数 h とすると、

$$\omega_0 = \gamma H_0, \quad \gamma = 2\pi\mu/hI$$

を満足する現象である。そして、この場合の ω_0 をラーモアの才差角周波数と呼んでいる。化学の分野において、この ω_0 の測定が化学構造の決定や動的過程の研究等に有効であり、NMRが大いに発展してきた。

しかして、核磁気共鳴測定法には、高周波磁場を連続波とするスティディ(steady)NMR法と、高周波磁場をパルス波とするパルス(pulse)NMR

(4)

はじめ磁場の方向に向いていた磁化を反転させる。磁化は次第に元の状態に戻っていくが、そのときの時定数がスピン・格子緩和時間 T_1 である。 T_1 を測定するには、 180° パルス印加後 90° パルスを印加して受信コイル方向に倒してFIDを測る方法をとる。要するに、 T_1 は、スピン系と周囲の格子との間のエネルギーの交換のために生じる緩和時間といいうる。

かかるNMRによる測定値が悪性腫瘍の有無の診断に効果的であり、特に上記の緩和時間の値が例えば $T_1 = 0.7 \sim 0.8$ 秒で、 T_2 が約0.1秒である場合に該腫瘍の可能性が大であるという知見が得られている。一方、これに関連して血液のレーザー光による光学的検査により該レーザー光の磁場の有無に対応する反射率の変化を生じ、該変化に基づいて悪性腫瘍の有無の診断が可能であり、本出願人によってこの診断に必要な血液検査装置が提供されているところであるが、その後の研究によって血液のNMRに基づく測定値と磁気的光学的反射率法に基づく測定値とは大なる相関関係を有し、

(5)

これを一の装置をもって同時に測定する場合には得られたデータ相関の信頼性が極めて高いものとなり、悪性腫瘍の診断に適切であることが判明し、かかる同時測定の可能ならしめる診断装置を提供するに至りたるものである。

以下、図面を参照し実施例に基づいて本発明を説明する。

本装置を構成する主なる部材としてあげられるものは、検体から採取された血液を収容する内径が8～15mm程度で透明・平底の試料管1、静磁場を発生する電磁石2、3、該静磁場と直角の磁場を発生し前記試料管1内の試料に印加することができる送信コイルの機能を有するとともに静磁場と直角方向の磁化を検出しうる受信コイルの機能をも兼備せしめた送(受)信コイル4(但し、本例に拘らず、送信コイルと受信コイルを別々に設けることも差支えない)及び試料管の底部から試料にArレーザー光を照射し、かつ、該試料からの反射光を検出可能な如く試料管の底部に近い一端が1つの束にまとめられ、他端が2つの束に分離

(7)

ィバー5の入射端面5aより入射せしめられその一部は入射光量検出のためモニタ13に通ずる。この入射光はファイバー内を進行して内部に試料を入れているガラス製の試料管の底部に入射し、該底部を通過して試料(血液)面で反射する。反射光は光学ファイバー5内を逆行して受光器9で受光され、前記のモニタ13の光と対比されて演算回路10で反射率が計算される。この検査では、磁界を印加時又は無印加時における血液及び血漿のArレーザー光の反射率を検出し、該検出値から反射率変化 ΔR を測定するもので、磁界印加時、無印加時の反射率を夫々 $R_1(H)$ 、 $R_1(O)$ とすれば、

$$\Delta R = [R_1(H) - R_1(O)] / R_1(O)$$

で示され、従来の血液検査パラメータと ΔR との相関の度合によって、患者の腫瘍が良性であるか又は悪性であるかを識別しうるものである。

本発明は、以上の如く血液(又は血漿)における核磁気共鳴現象(NMR)におけるスピン・格子間及びスピン・スピン間の緩和時間に関する情報系

(9)

される光学ファイバー5を主要部とし、さらに、光学ファイバー5にArレーザー光を供給するレーザー発振器6、送受信コイル4にパルス波を供給するためパルス発振器7a、ゲート7b、rf発振器7c、電力増幅器7d等からなるパルス発生器7、磁場から得られるNMRに関する情報を処理する信号処理系8、試料により反射されるArレーザー光を受光すべくファイバー5の端部に連続して配置される受光器9、反射率の演算回路10及び記録計11を付設せしめている。

本装置にあっては、パルス発生器7で発生せしめられるパルス波が送信コイル4に印加せしめられるが、同時に受信コイル4で検出した誘起電流が信号処理系8の増幅器8aで増幅され、ついで位相検波器8bにかけられて誘起電流の波形が解析され計算機8cにより計算されて核磁気緩和時間 T_1 、 T_2 が夫々計算され、計算結果は記録計11に送られる。

一方、レーザー発振器6で発振せしめられたArレーザー光はハーフミラー12を介して光学フ

(8)

及び反射率変化に関する情報系をひとつの装置で得られるもので、検査が殆んど同時に可能であるため、両情報系のデータは同一の試料に基づく時間的差異のないものとなり、両相関性を検討する段階で極めて信頼性の高いものとなる。

本発明装置を用いて行われた試料データから得られた悪性腫瘍をもつ患者の血液と正常組織の人の血液とを対比して次第の如き結果が認められる。

悪性腫瘍患者の血液 正常組織の血液

Arレーザー光反射率変化	2%以内	2%以上
NMR緩和時間	$T_1 = 0.7 \sim 0.8$ T_2 約 0.1 秒	$T_1 = 0.2 \sim 0.5$ 秒 T_2 約 0.05 秒

即ち両情報系には以上の如き相関が得られるので、この結果悪性腫瘍の存否の確認に極めて大なる貢献をなし得るものである。

以上の如く、本発明装置は、血液の磁気的特性にかかるふたつの情報源を同じ試料から得るもので、試料の同一性、測定の同時性に基き得られるデータの信頼性が極めて大であるとともに、本装

(10)

置により検査可能なレーザービームの反射率変化とNMRに関する緩和時間とが悪性腫瘍の存否に明快な診断を与えうるものであることから、本装置の有用性は極めて高いものである。

特に、最近着目されている人体の磁場におけるNMRイメージングによる診断法が、強い磁場のもとで行われる方法であって、人体に対する安全性の点で論議を呼び人体には通常5キロガウス以上の強い磁場内にあることは危険であるとされているので、かかる点から採取血液による診断が極めて合理的であると思料される。

また、本発明装置は、血液及びこれを構成する血球、血漿成分或いはリンパ液や体内から採取される組織液を磁性的に分析することにより数々の医学的諸情報が得られる確率が大であり将来の研究にも大いに資するものと思料する。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明装置の全体を示す説明図である。

1…試料管、2、3…電磁石、4…送(受)信コ

(11)

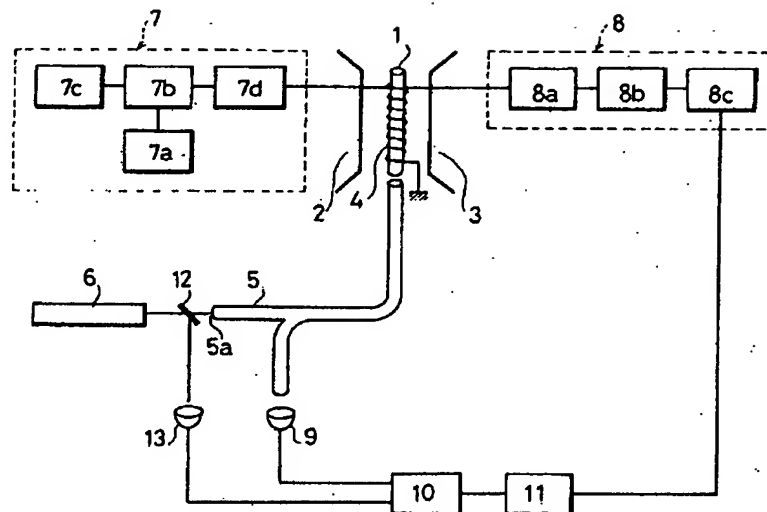
イル、5…光学ファイバー、6…レーザー発振器、7…パルス発生器、8…信号処理系、9…受光器、10…演算回路、11…記録計、12…ハーフミラー、13…モニタ。

特許出願人 持田製薬株式会社

代理人 弁理士 甲 斐 正 憲

(12)

第 1 図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.